

論 文 要 約

論 文 題 目

**The renoprotective effect of shichimotsukokato
on hypertension-induced renal dysfunction in spontaneously hypertensive rats**

（自然発症高血圧ラットにおける七物降下湯の腎保護作用）

Yue Ma

Department of Japanese Oriental Medicine,
Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences,
University of Toyama

要 旨

【目的】

慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) の原因には糖尿病性腎症、慢性腎炎、腎硬化症などがあり、その罹患率は先進諸国で増加の一途を辿っている。CKD 患者の予後には心血管疾患の合併の関与が大きいと、生活習慣病の管理や心血管疾患の早期発見と治療が重要である。高血圧は CKD の主要な原因疾患であり、今後も腎硬化症は増加すると予想されるため、高血圧の管理は CKD の予防と治療において最も重要と考えられる。

漢方方剤・七物降下湯は、本邦では高血圧に伴う随伴症状 (のぼせ、肩こり、耳鳴、頭重) に効能・効果があり、医療用医薬品として使用されている。本処方はこれまでに、食塩誘発性高血圧ラットを用いた実験で腎保護作用を有することや、脳卒中易発症自然発症高血圧ラットを用いた実験で降圧作用を示すことが報告されているが、その機序は十分に解明されていない。そこで、七物降下湯の CKD、特に腎硬化症の進行抑制作用とその機序の解明を目的に、自然発症高血圧ラット (spontaneously hypertensive rat; SHR) を用いて実験を行った。

【方法】

7 種類の生薬を一定の比率 (芍薬 : 当帰 : 黄耆 : 地黄 : 川芎 : 釣藤鈎 : 黄柏 = 4 : 4 : 3 : 3 : 3 : 3 : 2) で混合し、全生薬 100 g に 500 mL の水を加え、50 分間加熱還流を行い、煎液を濾過後、凍結乾燥により七物降下湯エキスを作製した。

8 週齢の雄性 SHR を 2 週間の適応飼育の後、無作為に 4 群に分け 8 週間飼育した。即ち、①コントロール群、②高用量七物降下湯群 (0.45 g/kg/day)、③低用量七物降下湯群 (0.15 mg/kg/day)、陽性対照薬として④テルミサルタン群 (0.01 g/kg/day)、さらには SHR の対照として Wistar-Kyoto ラットを⑤WKY 群とした (n=6/group)。薬剤は carboxymethyl cellulose sodium salt で溶解し胃管より強制投与した。コントロール群と WKY 群には carboxymethyl cellulose sodium salt のみを投与した。すべての群に普通飼料を与えた。血圧は 2 週間毎に測定し、実験飼育開始 4 週後と 8 週後に代謝ケージを用いて 1 日の蓄尿サンプルを採取した。実験飼育終了後、pentobarbital sodium salt を腹腔内投与し深麻酔下で安楽死させ、血液サンプルと両腎を採取した。摘出腎から速やかに腎皮質組織を採取し、測定までの間、-80°C で保管した。

採取した血液サンプルより、アルブミン、尿素窒素、クレアチニンを、尿サンプルより 1 日アルブミン量、クレアチニンを測定し、クレアチニンクリアランスを算出した。

ウェスタンブロット法により、糸球体スリット膜の構成蛋白である nephrin と podocin の発現、近位尿細管におけるアルブミン再吸収に関与する蛋白である cubilin、megalin ならびに近位尿細管細胞のエンドソーム内の酸性化に関与する蛋白である ClC-5 と v-H⁺-ATPase の発現を評価した。

【結果】

- ①実験期間中の飼料摂取量は各群の間で差はなく、実験飼育終了時点での SHR の各群間の体重と体重あたりの腎重量に差はみられなかった。
- ②各七物降下湯群とテルミサルタン群は実験飼育開始 6 週目以降、血圧はコントロール群よりも有意に低下した。
- ③実験飼育 8 週の時点での 1 日尿量、尿中ナトリウム、血清アルブミン、尿素窒素、クレアチニン、ならびにクレアチニンクリアランスは、SHR の各群間で差はみられなかった。
- ④尿中アルブミンは実験飼育開始 4 週後、8 週後のいずれにおいても、各七物降下湯群とテルミサルタン群はコントロール群よりも有意に低値を示した。
- ⑤Nephrin と podocin の蛋白発現は腎障害の進行に伴い低下するが、今回の実験ではコントロール群と WKY 群との間に差はみられなかった。Podocin については、各七物降下湯群はコントロール群よりも有意に高い発現を認めた。
- ⑥Cubilin と megalin の蛋白発現は、コントロール群と WKY 群との間に差はなかった。Cubilin については、各七物降下湯群はコントロール群よりも有意に発現が亢進していた。
- ⑦CIC-5 蛋白の発現において、コントロール群は WKY 群よりも有意に低値であった。各七物降下湯群とテルミサルタン群はいずれもコントロール群よりも有意に高く、またテルミサルタン群は各七物降下湯群よりも有意に高い発現を示した。
- ⑧V-H⁺-ATPase 蛋白の発現は腎障害の進行に伴い低下するが、今回の実験ではコントロール群と WKY 群との間に差はみられなかった。

【結論】

SHR において七物降下湯は血圧上昇抑制作用と尿中アルブミン分泌抑制作用を有し、腎保護作用の機序として少なくとも CIC-5 の発現低下に対する抑制作用の関与が示唆された。

文献

Yue Ma, Makoto Fujimoto, Hidetoshi Watari, Mari Kimura and Yutaka Shimada: The renoprotective effect of shichimotsukokato on hypertension-induced renal dysfunction in spontaneously hypertensive rats. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine (submitted).